

617  
Bud  
p 21

***Perbandingan Efektifitas Mangan-Desferrioxamine dengan  
Ketorolac Tromethamine dalam Mencegah Adhesi Intra  
Peritoneal Pasca Bedah pada Kelinci***



***Dr Iskandar R. Budianto***

**PEMBIMBING**

Dr Andy Maleachi SpB-KBD

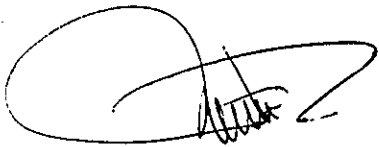
Prof. DR. Dr. I. Riwanto SpB-KBD

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2003**

**TULISAN INI TELAH SELESAI DIPERIKSA DAN DIKOREKSI**

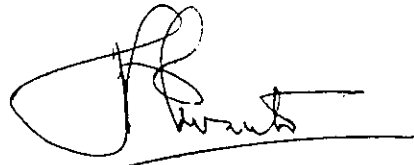
**Semarang, Agustus 2003**

**Pembimbing,**



**Dr. Andy Maleachi, SpB-KBD**

**NIP. 130 345 794**



**Prof. DR. Dr. I. Riwanto SpB-KBD**

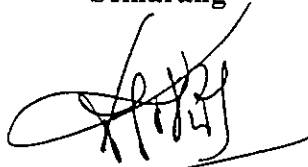
**NIP. 130 529 454**

**Menyetujui,**

**Ketua Program Studi Laboratorium Ilmu Bedah**

**Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

**Semarang**



**Dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk**

**NIP. 130 675 341**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan YME, karena hanya dengan rahmat dan restu-Nya kami mampu menyelesaikan tugas penulisan Karya Tulis Akhir dalam upaya memenuhi persyaratan untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Seperti kita ketahui bersama, tiada gading yang tak retak, maka kami menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, walaupun telah kami usahakan semaksimal mungkin dimana hal ini semata-mata karena ketidak mampuan kami. Namun karena dorongan keluarga, teman-teman dan bimbingan dari Guru-guru kami maka tulisan ini dapat terwujud dengan memberikan suatu kebanggaan bagi kami.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini perkenankanlah kami menghaturkan rasa hormat dan terima kasih yang tulus kepada :

1. Dr. Andy Maleachi, SpB-KBD, yang telah memberikan bimbingan, petunjuk dan koreksi dalam penyelesaian tulisan ini.
2. Prof. DR. Dr. I. Riwanto, SpB-KBD, yang telah memberikan bimbingan, petunjuk dan koreksi dalam penyelesaian tulisan ini.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang telah memberi kesempatan kepada kami untuk mengikuti pendidikan spesialisasi.
4. Drh Sudjiman DS. SU sebagai kepala UPHP-UGM yang telah memberikan kesempatan kami untuk melakukan penelitian di UPHP-UGM
5. Drh Bambang dan bapak Soegito, staff UPHP-UGM yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.
6. Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang beserta staf, yang telah memberikan kesempatan dan kerjasama yang baik selama menjalani pendidikan.
7. Dr. H. Abdul Wahab, SpB, SpBO, FICS, selaku Ketua Bagian Ilmu Bedah FK UNDIP / Kepala SMF Bedah RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah berkenan memberikan bimbingan dan arahan selama menempuh pendidikan.
8. Dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk, selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah FK UNDIP Semarang yang telah dengan susah payah mendidik kami.

9. Guru-guru kami di Bagian Ilmu Bedah FK UNDIP Semarang yang sangat kami hormati : Dr. F Sutoko, SpB, SpBP; Dr. R. Saleh Mangunsudrdjo SpB, SpBO, FICS (Alm); Dr. Darsito, SpB, SpBD; DR. Dr. Rudi Yuwana, SpB, SpBU; Dr. H. Rifki Muslim, SpB, SpBU; Dr. H. Abdul Wahab, SpB, SpBO, FICS; Dr. Andy Maleachi, SpB-KBD; Prof. DR. Dr. H. A. Faik Heyder, SpB, SpBTV; Prof. DR. Dr. I. Riwanto, SpB-KBD; Dr. Djoko Handojo, SpB, SpBOnk; Dr. Yulianto Suwardi, SpB, SpBA; Dr. Sidharta Darsojono, SpB, SpBU; Dr. Karsono Mertowidjojo, SpB, SpBP; Dr. Subianto, SpB, SpBOnk; Dr. Johnny Sjoeb, SpB-KBD; Dr. Bambang Sutedjo, SpB, SpBO, FICS; Dr. Ardy Santosa, SpU; Dr. Artisto Putro, SpB, SpBOnk (Alm); Dr. M. Mulyono, SpB-KBD; Dr. Sahal Fatah, SpB, SpBTV; Dr Benny Issakh SpB, SpBOnk, Dr Djeni Bijantoro SpB, SpBA; Dr. Moh. Adi Soedarso, SpU; Dr Gunadi K, SpBS; DR. Dr. Zainal Muttaqien, SpBS; Dr. Ery BPS Andar, SpBS atas segala curahan ilmu dan bimbingan yang telah diberikan selama penulisan menjalani pendidikan.
10. Rekan-rekan Residen PPDS I Ilmu Bedah FK UNDIP, atas kerja samanya dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan.
11. Ayahanda I.N Budianto (alm) dan Ibu Anawati, orang tua tercinta yang dengan penuh kasih sayang dan pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik dan menanamkan rasa disiplin dan tanggung jawab, sujud dan bakti kami haturkan. Semoga Tuhan YME selalu berkenan memberikan rahmat dan restu-Nya kepada kita semua. Amin.

Semarang, Agustus 2003

Penulis.

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	i
DAFTAR ISI .....	iii
BAB I     PENDAHULUAN .....	1
Latar Belakang Masalah .....	1
Rumusan Masalah .....	1
Tujuan Penelitian .....	3
Manfaat Penelitian .....	3
BAB II    TINJAUAN PUSTAKA .....	4
Epidemiologi .....	4
Klasifikasi adhesi secara Makroskopik .....	6
Penyebab adhesi intraperitoneal pasca bedah .....	7
Patogenesis .....	10
Pencegahan .....	17
BAB III   KERANGKA TEORI .....	24
BAB IV    HIPOTESA .....	25
BAB V     METODE PENELITIAN .....	26
BAB VI    HASIL PENELITIAN .....	32
BAB VII   PEMBAHASAN .....	36
BAB VIII   KESIMPULAN DAN SARAN .....	38
DAFTAR KEPUSTAKAAN .....	39

## BAB I PENDAHULUAN

### A. Latar belakang masalah

Adhesi intraperitoneal adalah perlengketan fibrosa ( jaringan ikat) yang abnormal diantara permukaan peritoneum yang berdekatan, baik antara peritoneum viserale, maupun antara peritoneum viserale dengan parietale. <sup>(1)</sup> Adhesi intraperitoneal paling sering disebabkan karena adanya riwayat laparotomi sebelumnya, dimana laparotomi merupakan suatu tindakan yang tidak dapat dihindari pada keadaan – keadaan tertentu terutama di rumah sakit – rumah sakit yang belum memiliki fasilitas bedah laparoskopik. Delapan puluh lima persen adhesi intraperitoneal disebabkan karena adanya riwayat pembedahan, 5% terjadi secara kongenital dan 10% lainnya akibat infeksi , radiasi dan alergi. <sup>(2)</sup> Enam puluh tujuh persen sampai 93% penderita yang menjalani pembedahan abdomen mengalami adhesi intraperitoneal. Dari pemeriksaan autopsi yang dilakukan Onery, didapatkan bahwa 90% penderita dengan riwayat pembedahan multipel mengalami adhesi, 70% pada riwayat operasi ginekologik dan 50% pada penderita dengan riwayat appendektomi. <sup>(3)</sup> Adhesi intraperitoneal merupakan penyebab terbanyak terjadinya ileus obstruktif yang merupakan salah satu kegawatan abdomen yang sering terjadi pada manusia . Empat puluh sembilan persen sampai 74% penyebab ileus obstruktif disebabkan oleh adhesi intraperitoneal. <sup>(2, 4)</sup>

Karena adhesi intraperitoneal akan menimbulkan mortalitas dan morbiditas yang tidak sedikit sehingga menyebabkan beban pelayanan bedah yang besar dalam segi waktu maupun biaya , maka telah banyak penelitian yang dilakukan untuk menurunkan atau bahkan menghilangkan insiden adhesi intraperitoneal pasca bedah. <sup>(5)</sup> Berbagai cara telah dilakukan mulai dari pemberian minyak gosok pada tahun 1880 oleh Hunter, penggunaan larutan garam oleh Muller dan Malcolm, penggunaan fibrinolysin th 1892, Gum Arabic sebagai lubrikan serta penggunaan peritoneum sapi yang masih dipakai sampai tahun 1993. Mulai awal abad ke 20, digunakan berbagai macam material dan obat seperti

cairan, gel, barrier, obat fibrinolitik, polimer larut dalam air dan polimer organik untuk mencegah terjadinya adhesi. Larutan Ringer Lactat, Dextran 70, NSAID Ibuprofen, penghambat calcium dan fibrinolitik seperti streptokinase dan urokinase telah digunakan, namun semua usaha ini belum memberikan hasil yang memuaskan. <sup>(5)</sup>

Pada satu dekade terakhir ini, telah ditemukan sebuah obat dari golongan obat NSAID yaitu Ketorolac Tromethamine yang diketahui memiliki efek anti adhesi pada hewan percobaan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Montz et al, Myers, Holschneider et al serta banyak lainnya. Dari hasil penelitian tersebut, tidak didapatkan adhesi pada 89% sampel yang mendapat perlakuan ketorolac tromethamine dibandingkan dengan 30% sampel kontrol. <sup>(6)</sup> Saat ini mulai dilakukan penelitian yang melibatkan manusia. <sup>(6, 7, 8, 9)</sup> Namun sebagaimana golongan obat dari NSAID, obat ini tidak dapat diberikan pada kasus – kasus perdarahan karena ditakutkan akan memperberat perdarahannya sehingga penggunaan obat ini untuk mencegah adhesi intraperitoneal menjadi terbatas. <sup>(6, 10)</sup> Suatu zat chelasi Mangan – Desferrioxamin diramalkan dapat mengikat radikal bebas yang timbul akibat kerusakan sel. Radikal bebas akan merusak membran sel fosfolipid dan menyebabkan inflamasi sehingga pada akhirnya akan menimbulkan adhesi intraperitoneal. Dengan mengikat radikal bebas yang dihasilkan diharapkan bahwa membran sel fosfolipid tidak terganggu dan adhesi dapat dicegah. Karena sifatnya yang mengikat radikal bebas dan tidak menghambat prostaglandin, maka waktu perdarahan tidak dipengaruhi. Percobaan dengan menggunakan Mangan-desferrioxamin pada hewan percobaan telah dilakukan oleh Soybir et al dan menghasilkan kesimpulan bahwa Mangan-desferrioxamin dapat mencegah terjadinya adhesi intraperitoneal dimana tidak didapatkan adhesi pada 85% sampel yang diberi perlakuan dengan Mangan-desferrioxamine dibandingkan dengan hanya 10% pada kelompok kontrol. <sup>(11)</sup> Namun sampai sekarang belum ada penelitian yang dilakukan untuk membandingkan efektifitas pencegahan adhesi intraperitoneal pasca bedah antara ketorolac tromethamine dan Mangan-desferrioxamine.

## **B. Perumusan masalah**

Dari latar belakang masalah tersebut diatas, dapatlah ditarik suatu rumusan masalah sebagai berikut :

- Apakah terdapat perbedaan efektifitas dalam hal pencegahan adhesi intraperitoneal antara ketorolac tromethamine dengan Mn-Dfx ?
- Apakah Mn-DFx lebih aman dari resiko perdarahan dibandingkan ketorolac tromethamine ?

## **C. Tujuan Penelitian**

**Tujuan Umum :** Mencari alternatif obat untuk mencegah terjadinya adhesi intraperitoneal yang efektif dan aman serta dapat digunakan pada semua kasus kegawatan abdomen yang memerlukan tindakan laparatomi

**Tujuan Khusus:** Membandingkan efektifitas pencegahan adhesi intraperitoneal pasca bedah serta keamanan antara Ketorolac Tromethamine dengan Mangan-Desferrioxamine

## **D. Manfaat Penelitian**

Menemukan obat pencegah timbulnya adhesi intraperitoneal yang efektif dan aman sehingga dapat direkomendasikan pada manusia dengan melalui tahapan studi klinis.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

Adhesi Intraperitoneal adalah perlengketan fibrosa ( jaringan ikat ) yang abnormal diantara permukaan peritoneum yang berdekatan, baik antara peritoneum viserale , maupun antara peritoneum viserale dengan parietale. <sup>(1)</sup> Adanya adhesi tersebut dapat menyebabkan perlengketan diantara organ – organ intraperitoneal, misalnya antara lengkung – lengkung usus yang berdekatan, ataupun antara lengkung usus dengan dinding peritoneum parietale.

Walaupun etiologi adhesi intraperitoneal bermacam – macam, adhesi intraperitoneal yang terjadi setelah suatu pembedahan merupakan masalah yang paling sering dijumpai dan menimbulkan morbiditas maupun mortalitas yang tidak sedikit sehingga menyebabkan beban pelayanan bedah yang besar dalam segi waktu maupun biaya. <sup>(5)</sup>

### EPIDEMIOLOGI

Adhesi intraperitoneal pasca bedah (APB) merupakan penyebab utama obstruksi usus, terutama di negara-negara yang telah berkembang dan maju seperti yang terlihat pada *tabel 1*. Mc Iver dan Ellis menemukan 80% insidensi adhesi intraperitoneal disebabkan karena pembedahan. <sup>(12)</sup> Weibel dan Majno mengemukakan bahwa dari 752 otopsi yang dilakukan , ditemukan adhesi pada 51% kasus laparotomi minor, 72% pada kasus laparotomi mayor dan 93% pada laparotomi multipel. Kasus yang terbanyak adalah appendektomi dan operasi ginekologik. <sup>(3)</sup>

**Tabel 1.** Penyebab obstruksi intestinal pada 550 pasien bedah (Treutner KH, Schumpelick V (eds). Peritoneal Adhesions. Springer, Berlin , 1997 )<sup>(13)</sup>

Penyebab Obstruksi	Insidensi (%)
* Adhesion / bands	53.7
* Colonic carcinoma	13.1
* Extraintestinal malignancy	12.9
* Inflammation	5.6
* Foreign Bodies	4.8
* Intussuception	4.2
* Internal Hernia	2.2
* Volvulus	2.0
* Intestinal ischemia	0.8
* Inguinal & Femoral Hernia	0.7

Pada negara-negara berkembang seperti Indonesia, insidensi obstruksi yang disebabkan oleh adhesi intraperitoneal berada di posisi ke dua atau ketiga setelah hernia inguinalis dan keganasan kolon.<sup>(14)</sup>

Lokasi spesifik obstruksi intestinal yang disebabkan oleh adhesi intraperitoneal pasca bedah dapat dilihat pada *tabel 2*, dimana didapatkan bahwa usus halus lebih sering menimbulkan masalah obstruksi intestinal.

**Tabel 2.** Jenis lokasi obstruksi intestinal disebabkan oleh adhesi pasca bedah ( Treutner KH, Schumpelick V (eds). Peritoneal Adhesions. Springer, Berlin , 1997.)<sup>(14)</sup>

Referensi	Σ kasus ( n )	Adhesi (%)
<b>• Kolon dan Usus halus</b>		
- Nemir 1952	430	30
- Bevan 1984	277	38
- Mc Entee et al	288	32
- Menzies and Ellis 1990	359	41
- Fuzun et al 1991	582	44
- Own series 1995	171	37
<b>• Khusus usus halus</b>		
- Playforth et al 1970	111	54
- Laws and Aldrete 1976	465	69
- Stewardson et al 1978	238	64
- Bizer et al 1981	405	74

### Klasifikasi adhesi secara makroskopik

Secara makroskopik, derajat pembentukan adhesi permanen dapat dibagi menjadi berbagai tingkatan dan diklasifikasikan sebagai berikut :<sup>(15)</sup>

- **Grade I** : Adhesi ringan, tipis, serat fibrin dapat dilepas secara tumpul
- **Grade II** : Serat adhesi dapat dilepas secara tumpul ataupun tajam, telah terdapat vaskularisasi ringan
- **Grade III** : Serat adhesi lebih kuat, dilepas secara tajam. Vaskularisasi jelas
- **Grade IV** : Adhesi fibrotik tebal, seperti callus, melengket ke organ, lysis harus dilakukan secara tajam

## PENYEBAB ADHESI INTRAPERITONEAL PASCA BEDAH

Adhesi peritoneal dapat terjadi akibat adanya trauma pada peritoneum. Pada operasi trauma pada peritoneum dan stimulasi respon inflamasi dapat disebabkan oleh hal-hal sebagai berikut : <sup>(12)</sup>

1) **Trauma operasi** : Merupakan hal terpenting di dalam proses pembentukan adhesi yang permanen. Adanya trauma akan merangsang pembentukan eksudat inflamasi yang pada akhirnya akan berlanjut pada proses pembentukan adhesi temporer dan permanen. Selain oleh akibat instrumen bedah, pada saat operasi trauma permukaan peritoneum dapat terjadi pula akibat *abrasi* , *kekeringan*, *iritasi kimiawi* dan *perubahan temperatur*, misalnya pada penggunaan kauter .

2) **Iskemia Jaringan.**

Iskemia dan jaringan nekrotik pada peritoneum adalah stimulus yang sangat poten bagi pembentukan adhesi. Adanya iskemia akan merangsang pembentukan neovaskularisasi, termasuk adhesi di dalamnya. Keadaan ini bisa terjadi pada penjahitan, atau ligasi peritoneum, serta devaskularisasi sepanjang anastomosis usus.

3) **Infeksi, reaksi alergi, dan darah** merupakan juga stimulus inflamasi yang poten sehingga akan terbentuk adhesi permanen yang lebih banyak jika proses-proses tersebut terus berlangsung setelah pembedahan. Pada pembedahan, infeksi dapat terjadi karena penyakit yang menjadi indikasi pembedahannya sendiri, maupun sebagai akibat komplikasi operasi. Reaksi alergi tersering disebabkan oleh benda asing yang dipergunakan saat operasi seperti talk pada sarung tangan, kassa laparotomi, ataupun benang yang digunakan. Darah yang tersisa dan tidak dibersihkan setelah suatu laparotomi akan menimbulkan stimulasi pembentukan adhesi.

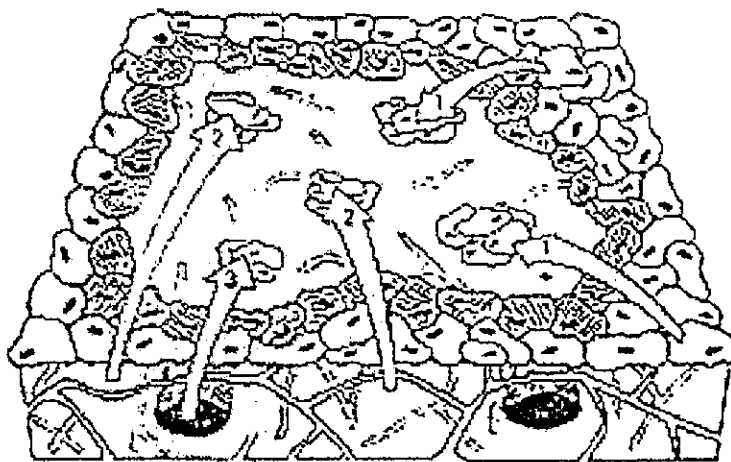
4) *Benda Asing Iritatif*. Peranan benda asing pada adhesi intraperitoneal telah banyak dikemukakan oleh para peneliti sebagai berikut :

- ◆ Myllarniermi (1967) menemukan 61% dari 309 adhesi pasca bedah sebagai akibat reaksi benda asing. Lebih lanjut ia mengemukakan jenis benda asing yang sering ditemukan adalah berturut-turut 50% Talk, 25% benang kain laparotomi, dan sisanya adalah butir tepung yang diserap, isi usus, benang jahit dan lain-lain. Talk = Talc yang banyak digunakan pada sarung tangan adalah Hydrous Magnesium Silicate yang bersifat tidak larut di dalam air, asam, dan alkali.
- ◆ Reaksi benda asing yang dapat berupa adhesi, granuloma, dan akhirnya gangguan penyembuhan peritoneum.
- ◆ Talk sudah tidak digunakan untuk lubricant, tetapi tetap dipergunakan sewaktu mencetak sarung tangan latex, sehingga masih tetap mungkin dijumpai pada saat pembedahan.
- ◆ Kain Laparotomi yang sering dicuci dan dipergunakan berulang juga berbahaya karena serat dan bulu mudah terlepas. Di samping itu detergen pencuci tersisa pada kain akan tercampur benda asing lain sewaktu dicuci. Oleh karena itu dianjurkan menggunakan "*One Time Laparotomy Pad*".<sup>(16)</sup>
- ◆ *Starch* (Corn Starch) adalah lubricant yang paling banyak dipergunakan dan dimodifikasi dengan epichlorhydrine dan 2% magnesium oksida. Starch paling kurang menimbulkan reaksi, namun kadang timbul *granuloma* benda asing, *starch peritonitis*, dan *adhesi*. Apakah hal ini timbul karena dicampur talk sejak dari pabrik, sampai saat ini belum dapat dijelaskan.<sup>(17)</sup>

Proses pembedahan menyebabkan trauma pada peritoneum, dan kemudian akan menimbulkan pelepasan berbagai sitokin sehingga akan berakibat pada respon inflamasi pada peritoneum. Tahap berikutnya, setelah proses inflamasi berlalu dan bersamaan dengan berjalannya proses penyembuhan peritoneum, maka akhirnya akan terbentuk adhesi fibrinous dan akhirnya menjadi adhesi permanen.

Hertzler (1919) menyatakan bahwa proses penyembuhan luka pada peritoneum berbeda dengan penyembuhan kulit dimana pada peritoneum, seluruh permukaan yang mengalami trauma akan mengalami reepitelisasi secara simultan. Hal ini berbeda dengan kulit dimana reepitelisasi dimulai dari tepi luka. Dengan demikian defek peritoneum yang luas akibat trauma akan sembuh sempurna asal tidak mengalami iskemi ataupun rangsangan dari benda asing. <sup>(18)</sup>

Akibat penyembuhan seperti tersebut diatas, luka kecil maupun besar pada peritoneum akan mengalami reepitelisasi dengan waktu yang sama cepatnya. Sel-sel mesothelium yang berperan dalam penyembuhan dan pembentukan adhesi berasal baik dari tepi luka, maupun secara simultan dari tengah luka yang berasal dari lompatan dan proliferasi sel-sel mesothelium dan fibroblast subperitoneal.



**Gbr 1.** Proses penyembuhan luka defek peritoneum dan sumber sel-sel mesothelium pada peritoneum dan subperitoneal.

Menurut Ellis dan Hubbard, lamanya proses penyembuhan tersebut adalah 5 – 6 hari untuk peritoneum parietale dan 5 – 8 hari untuk peritoneum viserale. <sup>(18)</sup> Sel-sel PMN akan meningkat dalam 12 jam pertama pasca operasi dan berada pada fibrin-fibrin eksudat. makrofag, elemen terpenting dalam penyembuhan peritoneum muncul pada hari

1 s/d 2 pasca bedah dan berperan pada regulasi fungsi fibroblast dan sel mesothel. Pada hari ke 2, makrofag akan membentuk lapisan pada peritoneum yang mengalami trauma.<sup>(18)</sup> Setelah hari ke 6 dan 7 pasca bedah, seluruh permukaan peritoneum yang mengalami trauma akan tertutup oleh satu lapis sel sel mesothel.

Menurut Milligan dan Raftery, segera setelah trauma pada peritoneum, sel - sel PMN akan terdapat dalam jumlah yang banyak pada daerah pembedahan dan terbentuk pula matriks fibrin. Jika tidak terdapat infeksi, jumlah sel-sel tersebut akan menurun. Sebaliknya apabila terjadi infeksi, maka jumlah sel-sel tersebut akan meningkat sehingga setiap usaha prevensi adhesi pada keadaan tersebut tidak akan berguna.<sup>(18)</sup>

## **Patogenesis**

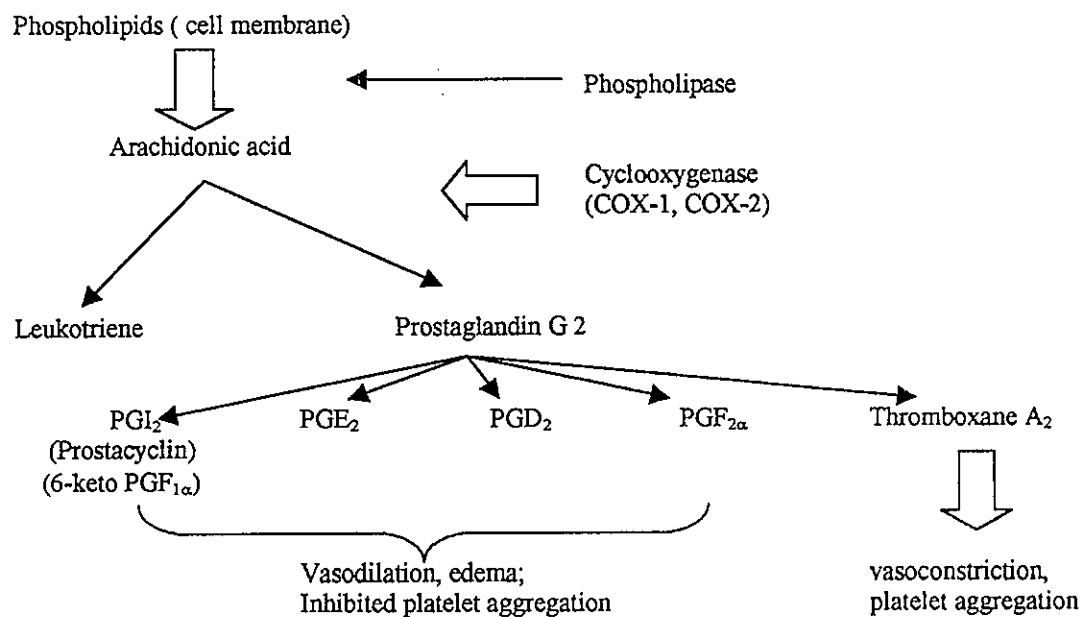
Seperti telah diterangkan pada alinea-alinea terdahulu, pembentukan adhesi dimulai oleh adanya stimulasi pada peritoneum yang menyebabkan timbulnya respon inflamasi pada peritoneum. Proses ini sebetulnya merupakan bagian awal dari dinamika proses penyembuhan pada peritoneum. Proses penyembuhan peritoneum berbeda jika dibandingkan dengan proses penyembuhan kulit. Epitelisasi tidak hanya terjadi dari tepi luka, namun terjadi dari semua arah, termasuk bagian tengah luka.

Tahap awal respon yang terjadi adalah pelepasan berbagai sitokin dan mediator awal inflamasi oleh sel-sel mesothelium peritoneum maupun endotel pembuluh darah yang terluka. Sitolin yang diproduksi adalah sitokin-sitolin pro inflamasi yaitu Interleukin-1, TNF- $\alpha$  , dan Interleukin-6.

Peranan sitokin pro inflamasi terlihat dengan tingginya konsentrasi mediator-mediator tersebut mulai dari jam-jam pertama sampai dengan 24 jam pasca operasi. Akibat produksi sitokin-sitolin tersebut, maka selanjutnya akan menstimulasi proses aktivitas kaskade sistem koagulasi darah dan menekan aktivitas plasminogen aktivator. Bersamaan dengan produksi mediator mediator tersebut, dirangsang pula aktivasi sistem kinin,

komplemen, jalur asam arakhidonat (termasuk prostaglandin), pembentukan thrombin, dan konversi fibrinogen menjadi fibrin.

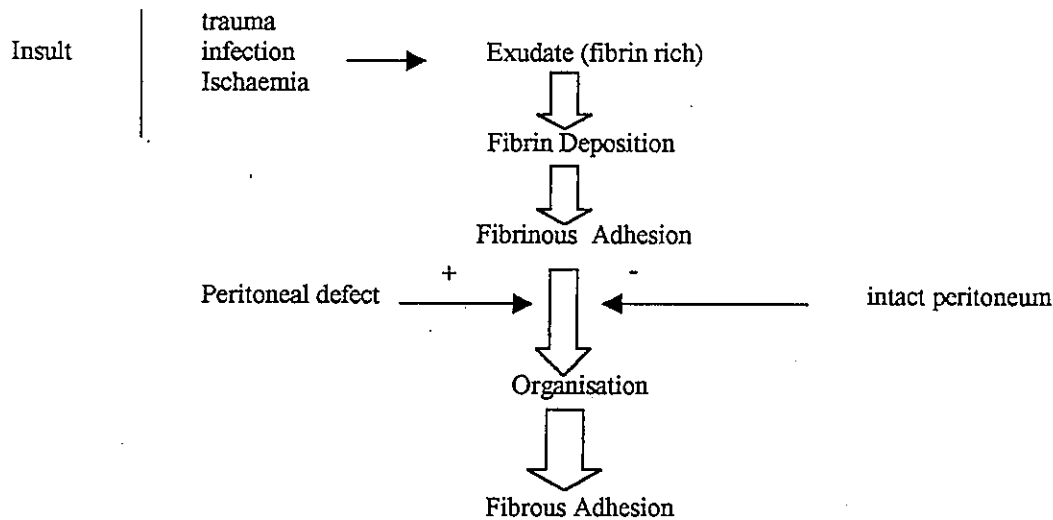
Sistem kinin dan prostaglandin akan menstimulasi vasodilatasi, peningkatan permeabilitas kapiler, fagositosis bakteri dan benda asing lainnya oleh sel-sel PMN dalam 24 – 48 jam, dan merangsang migrasi makrofag dan monosit melalui kemo-atraktan sehingga proses debridement dan inflamasi menjadi sempurna. Jalur asam arkhidonat berhubungan erat dengan sintesis prostaglandin dan prosesnya terlihat pada gambar 2. Fosfolipid pada membran sel mesotel dengan bantuan phospholipase akan menghasilkan asam arakhidonat yang kemudian akan menghasilkan leukotriene dan prostaglandin dengan bantuan enzim cyclooxygenase. Prostaglandin yang dihasilkan dapat berupa Prostacyclin, Prostaglandin E-2, D<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>, dan Thromboxane A<sub>2</sub>. Prostacyclin, Prostaglandin E-2, D<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>, memiliki efek vasodilatasi, edema dan menghambat agregasi trombosit. Sedangkan Thromboxane A<sub>2</sub> akan menimbulkan vasokonstriksi dan agregasi trombosit.



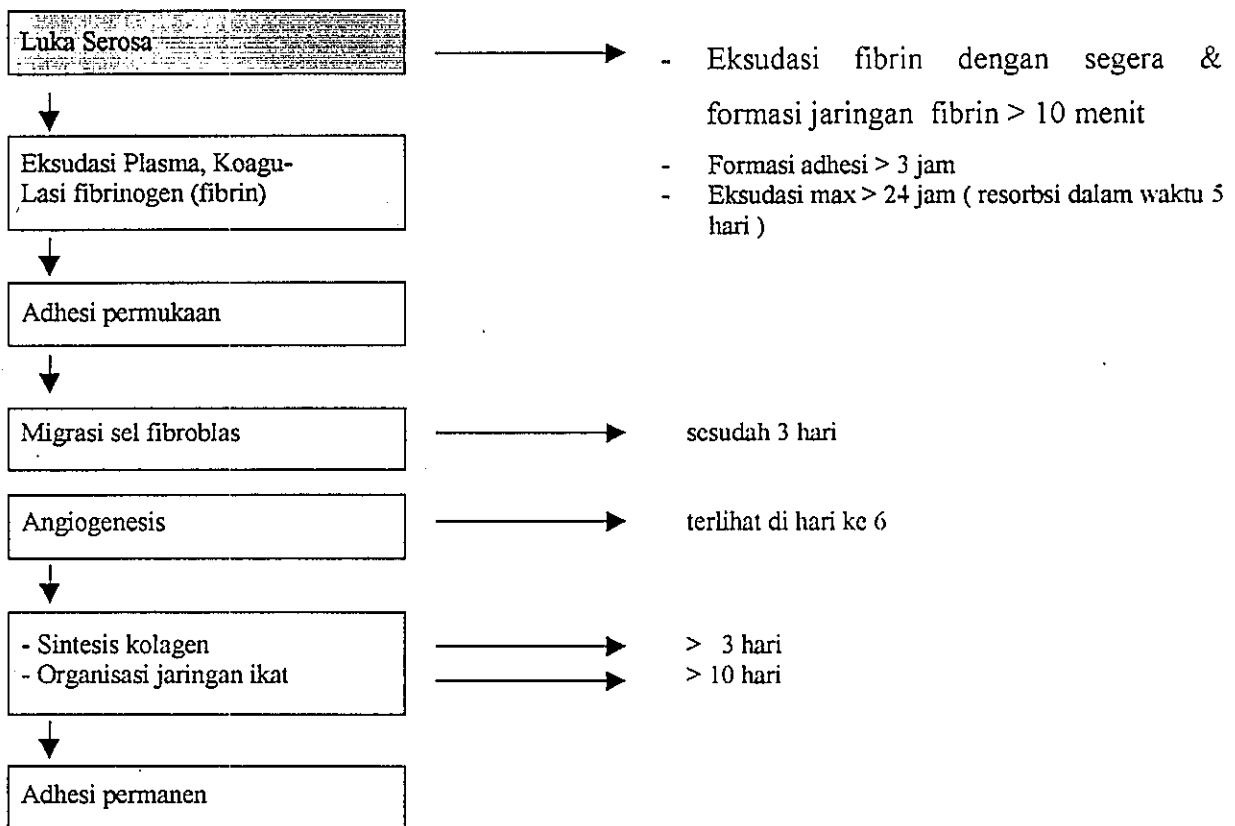
Gbr2. Arachidonic Acid pathway, prostaglandin (PG) synthesis



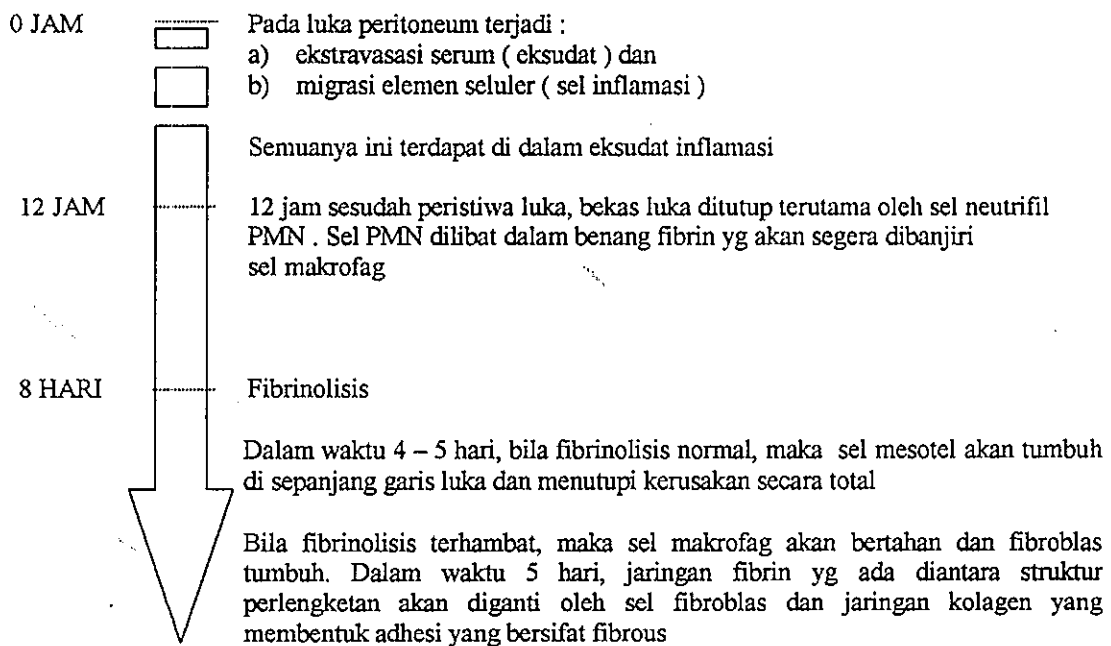
Lebih lanjut, sitokin-sitokin pro inflamasi akan menurunkan aktivitas plasminogen peritoneal-aktivator dan meningkatkan aktivitas inhibitorynya yaitu (PAI - 1,2,3,Protease,Nexin). Hasil dari aktivitas ini melalui sistem kaskade koagulasi akan menghasilkan fibrin pada rongga peritoneal. Adanya fibrin tersebut akan merangsang pembentukan adhesi melalui peningkatan aktivitas fibroblast yang distimulasi oleh growth factor yaitu PDGF (*Platelet-derived Growth Factor*) dan TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ). Fibroblast dan juga sel-sel mesotel akan mendeposisi serabut kolagen sehingga terbentuk *fibrinous adhesion*. Oleh karena itu proses ini sebetulnya merupakan fase awal dari proses bioseluler penyembuhan pada peritoneum. Teori klasik secara bioseluler proses tersebut dilukiskan pada gambar 3.



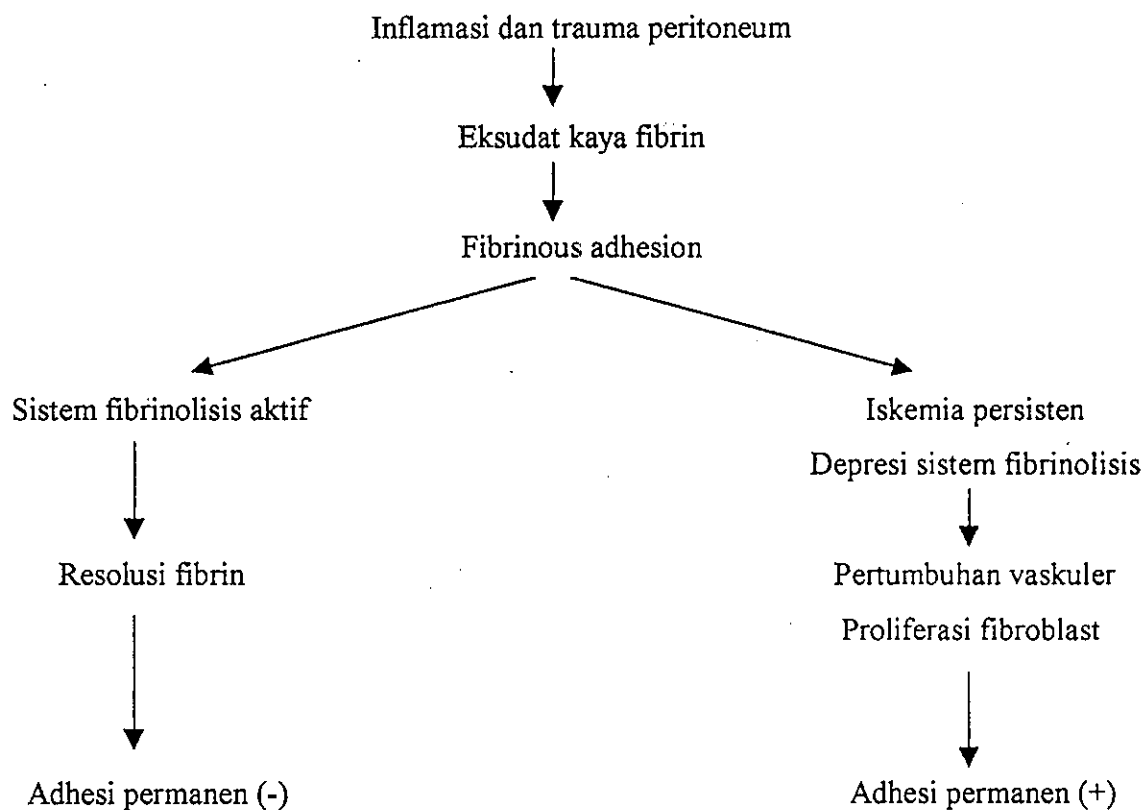
**Gbr 4. PATOGENESIS ADHESI FIBROSA PERMANEN**



**Gbr 5. PERKEMBANGAN WAKTU TERBENTUKNYA ADHESI**



Proses terbentuknya adhesi permanen tergantung kepada keseimbangan antara proses pro dan anti inflamasi serta aktivitas fibrinolitik. Jika faktor faktor yang merangsang timbulnya inflamasi terus berlanjut pada saat pasca bedah maka proses yang berjalan adalah proses pembentukan adhesi yang permanen, dan aktifitas plasminogen yang penting di dalam lisis adhesi temporer dihambat seperti terlihat pada gambar 6 dibawah ini.



Sedangkan proses histiogenesis adhesi secara keseluruhan sebenarnya merupakan hasil dari tahapan atau fase-fase penyembuhan peritoneum setelah integrasi jaringan peritoneum dapat dipulihkan. Fase-fase tersebut adalah sebagai berikut <sup>(13)</sup>

1) **Fase Inflamasi :**

Dimulai pada hari pertama sampai dengan hari ke-empat. Pada tahap ini terjadi pengaktifan kaskade koagulasi, sistem kinin, komplemen, jalur asam arakhidonat dan prostaglandin, pembentukan thrombin, serta perubahan fibrinogen menjadi fibrin .

2) **Fase proliferasi :**

Fase ini akan menghasilkan jaringan granulasi pada hari ke-3, fibroblast mengalami migrasi, dan di bawah pengaruh *growth factor* akan mempercepat deposisi kolagen dan ikatan antara serabut-serabut kolagen. Proses reepitelisasi pun berjalan di bawah pengendalian growth factor dan inhibisi kontak antar sel.

3) **Fase Maturasi :**

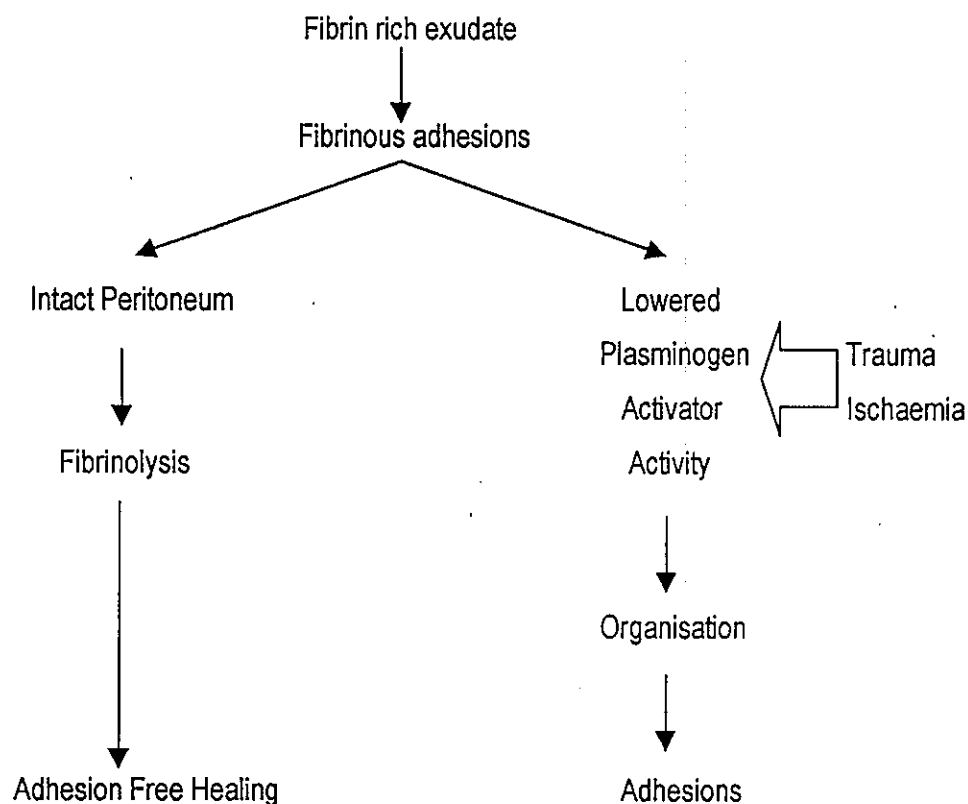
Fase ini terjadi mulai hari ke – 8 sampai dengan hari ke-10 setelah cedera. Proses ini akan berakhir pada beberapa bulan setelah cedera dan sangat bergantung pada jenis jaringannya. Serabut kolagen mengalami redistribusi dan pengaturan ulang, kemudian terbentuk angiogenesis pada jaringan ikat. Pada akhirnya akan terbentuk jaringan adhesi permanen yang matur.

Pada penyembuhan peritoneum terdapat hal khusus yang membedakannya dengan proses penyembuhan pada kulit, yaitu apabila proses inflamasi dan trauma fase awal telah teratasi atau dapat dihilangkan, maka fibrin yang terbentuk akan diuraikan kembali oleh proses fibrinolisis. Pengaturan keseimbangan pada proses tersebut dilakukan oleh peranan sitokin. Setelah sitokin pro-inflamasi bekerja dan etiologi penyebab inflamasi dapat diatasi, maka sitokin-sitokin tersebut akan menurun konsentrasinya di dalam peritoneum karena tidak diproduksi kembali oleh sel-sel yang terlibat di dalam inflamasi. Selanjutnya yang berperan adalah sitokin-sitokin yang memiliki fungsi sebagai anti inflamasi. Sitokin-sitokin tersebut adalah **Interleukin –4** dan **Interleukin –10**. Akibat peningkatan konsentrasi dan aktifitas sitokin-sitokin tersebut, maka aktifitas Plasminogen Activator akan meningkat, sedangkan Plasminogen Activator Inhibitornya akan dihambat

aktifitasnya. Hasil akhir proses tersebut adalah proses fibrinolisis, sehingga fibrinous adhesion diuraikan kembali dan tidak terbentuk adhesi permanen.

Berbagai penelitian pada pasien peritonitis telah membuktikan adanya peranan sitokin-sitokin di dalam pengaturan keseimbangan proses tersebut. Pada peritoneum yang mengalami inflamasi aktivitas plasminogen ditekan, sedangkan pada keadaan normal aktifitasnya lebih tinggi. Aktifitas plasminogen juga ditekan pada keadaan iskemia peritoneum, sehingga aktifitas fibrinolitik tidak bekerja dan fibrinous adhesion terbentuk. Pengaruh sitokin proinflamasi pada penekanan aktifitas plasminogen aktivator yang dipengaruhi oleh meningkatnya aktifitas plasminogen inhibitor juga dibuktikan oleh hasil pemeriksaan aktifitas keduanya pada cairan peritoneum para penderita setelah operasi laparotomi. Segera setelah operasi aktifitas plasminogen aktivator sangat rendah, sedangkan pada periode yang sama pula aktifitas inhibitorynya meningkat yang ditunjukkan oleh meningkatnya konsentrasi PAI saat post-operatif. Dengan demikian proses lisis dari fibrinous adhesion tidak terjadi apabila masih terdapat faktor-faktor yang dapat menstimulasi sekresi sitokin-sitokin pro-inflamasi. Sel-sel yang terstimulasi untuk mengeluarkan sitokin-sitokin pro-inflamasi adalah sel-sel mesotelial peritoneum, endotil, dan sel-sel monosit di bawah lapisan mesothelium. Sedangkan plasminogen aktivator juga dihasilkan oleh jaringan peritoneum dan dikenal dengan istilah *tissue plasminogen activator* (tPA)

Oleh adanya pengaturan keseimbangan oleh sitokin-sitokin tersebut maka teori klasik penyembuhan peritoneum dengan keseimbangan pembentukan adhesinya berubah. Teori yang dianut sekarang adalah teori modifikasi klasik seperti tercantum di dalam gambar 7.



**Gambar 7.:** Modifikasi jalur klasik pada pengaturan keseimbangan pembentukan adhesi peritoneal ( Dikutip dari Treutner KH Peritoneal Adhesions. Springer, 1997)

### Pencegahan :

Berdasarkan berbagai hasil penelitian yang telah dilakukan oleh para ahli sejak lima dekade terakhir, adhesi yang permanen dapat dicegah dengan melakukan usaha-usaha di dalam teknik pembedahan pada laparotomi dan terapi ajuvan secara medikal.<sup>(19, 20)</sup>

Teknik bedah yang harus dilakukan untuk mencegah adhesi adalah sebagai berikut :

- **Hemostasis yg baik.** Dengan melakukan hemostasis yang baik akan mengurangi jumlah darah di intraperitoneal sehingga tidak terdapat rangsangan bagi proses pro-inflamasi yang akan menyebabkan terbentuknya adhesi permanen.

- **Pertahankan suplai aliran darah.** Suplai darah yang adekuat di daerah peritoneum akan menghindari terjadinya iskemia jaringan peritoneum.
- **Hindari iskemi jaringan.** Dengan menghindari iskemia, rangsangan bagi terbentuknya proses inflamasi yang berlanjut dapat dihilangkan dan proses fibrinolisis dapat dirangsang.
- **Pertahankan kelembaban jaringan.** Dalam keadaan normal, secara fisiologis lapisan sel-sel mesothel peritoneum dalam keadaan basah karena adanya cairan peritoneum yang melumasi permukaan tersebut. Adanya kekeringan akan menyebabkan kemungkinan mudahnya terjadi trauma peritoneum.
- **Hindari kasa kering.** Kasa kering akan menyebabkan mudahnya terjadi abrasi pada peritoneum.
- **Manipulasi jaringan secara halus.** Dengan demikian, akan mengurangi trauma pada peritoneum, sehingga efek fibrinolisis dapat berjalan dengan baik.
- **Pilih benang yg halus dan non-reaktif.** Benang yang demikian akan mengurangi efek benda asing pada peritoneum.
- **Hindari jahitan peritoneum yg ketat.** Jahitan yang ketat akan menyebabkan efek iskemia pada peritoneum.
- **Hindari graft peritoneum.** Adanya graft peritoneum akan merangsang intensitas proses inflamasi.
- **Hindari benda asing.** Hadirnya benda asing akan meningkatkan reaksi inflamasi yang bertambah sehingga terbentuk suatu granuloma dan terjadinya adhesi bertambah tebal.
- **Hindari ileus paralitik berlarut pasca bedah.** Usahakan peristaltik usus cepat kembali, karena dengan Bergeraknya usus melalui proses peristaltik dan aktifitas fibrinolisis, adhesi yang temporer akan segera mengalami lisis karena kontak antara permukaan serosa tidak terlalu lama.
- **Mencegah timbulnya infeksi melalui tindakan aseptis dan antiseptik, serta antibiotika profilaksis.** Adanya proses infeksi yang berlanjut pada peritoneum akan terus merangsang proses inflamasi dan sintesis kolagen, dan aktifitas fibrinolisis akan dihambat, sehingga terjadi adhesi yang permanen.

- **Jangan tinggalkan jaringan nekrotik.** Jaringan nekrotik akan merangsang proses migrasi sel-sel neutrophil dan pelepasan mediator lainnya, dan pada akhirnya proses inflamasi akan berlanjut dan aktifitas fibrinolisis dihambat.

Berbagai teknik tersebut dapat lebih baik dicapai dengan bedah laparoskopik. Pada bedah laparoskopik luka operasi jauh berkurang, manipulasi jaringan lebih terbatas, kekeringan jaringan jaringan terhindar, penggunaan benda asing sangat minimal, sarung tangan tidak digunakan di dalam rongga peritoneum, dan pemulihan pasien lebih cepat sehingga mobilisasi pasien menjadi lebih cepat pula.

Jika telah melakukan teknik pembedahan yang baik dan jika adhesi tak dapat dihindari, maka harus diusahakan agar adhesi tidak terjadi pada tempat-tempat yang berbahaya atau dapat menimbulkan komplikasi yaitu **usus halus**, daerah **pelvik**, **tuba**, dan **ovaria**.

Meskipun teknik bedah yang baik telah dilakukan, hasil yang diperoleh masih belum memuaskan. Oleh karena itu, para ahli terus mencari metoda lain sebagai terapi ajuvan untuk mencegah terbentuknya adhesi yang permanen. Secara garis besar terapi ajuvan tersebut dapat dikategorikan dalam beberapa kelompok, walaupun dalam reviewnya semua belum memberikan hasil yang memuaskan. Terapi ajuvan tersebut dapat berupa.<sup>(18,19)</sup>

#### 1) **Non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs):**

- ♦ Efek prevensi adhesi diperoleh melalui mekanisme penurunan permeabilitas vaskuler pada proses migrasi sel-sel PMN, penurunan produksi histamin dan adanya inhibisi platelet.

#### 2) **Progestin:**

- ♦ Progestin akan menurunkan konsentrasi antibodi di dalam tubuh, dan akan menyebabkan inhibisi migrasi dan fungsi lekosit.



**3) Fibrinolytic Enzymes stimulating plasminogen activator:**

- ♦ Enzim-enzim dari kelompok ini akan merangsang proses fibrinolisis, namun pada pemakaian klinis telah ditinggalkan karena efek samping perdarahan yang ditimbulkannya pada pasien.

**4) Antibiotika:**

- ♦ Antibiotika akan menyebabkan matinya bakteri penyebab infeksi, sehingga pada gilirannya akan mencegah induksi inflamasi dan adhesi permanen tidak terbentuk.

**5) Barrier mekanik**

- ♦ Barrier mekanik yang digunakan pada saat proses pembedahan laparotomi akan mencegah terjadinya adhesi permanen di antara permukaan peritoneum. Di pasaran telah beredar dua jenis barrier mekanik yaitu berupa membran yang terbuat dari asam hyaluronat dan carboxymethyl selulosa (Seprafilm), serta Interceed. Sebuah laporan uji klinis multisenter di Amerika Serikat menunjukkan bahwa asam hyaluronat secara signifikan aman dan efektif untuk menurunkan insidensi, luasnya, dan beratnya adhesi pasca bedah dibandingkan dengan standar teknik pembedahan mutakhir. <sup>(21)</sup> Sediaan ini belum banyak dipergunakan karena masih terbatas penyediaannya dan masih tingginya biaya yang diperlukan.

**6) Lain – lain**

- ♦ Pemberian minyak gosok pada tahun 1880 oleh Hunter, penggunaan larutan garam oleh Muller dan Malcolm, penggunaan fibrinolysin th 1892, Gum Arabic sebagai lubrikan , penggunaan peritoneum sapi dan berbagai macam material serta obat seperti cairan, gel, obat fibrinolitik, polimer larut dalam air , polimer organik larutan Ringer Lactat, Dextran 70, penghambat calcium dan fibrinolitik seperti streptokinase dan urokinase telah digunakan untuk mencegah terjadinya adhesi, namun semua usaha ini belum memberikan hasil yang memuaskan. <sup>(5)</sup>

Selama satu dekade terakhir ini telah ditemukan sebuah obat analgetik dan anti inflamasi non steroid yang sangat poten yaitu ketorolac tromethamine. Obat ini mempunyai efek analgetik yang sama kuatnya dengan opium dan telah dipasarkan sebagai obat analgetik pasca bedah yang poten serta telah digunakan pada puluhan ribu pasien di berbagai negara. Oleh karena efek anti inflamasinya kuat maka para ahli telah pula meneliti efek anti adhesi obat ini pada binatang. Montz et al menemukan efek penghambatan adhesi yang signifikan pada babi yang telah dilakukan operasi pelvik radikal (1993). Myers (1992) membuktikan bahwa obat ini dapat menghambat migrasi sel-sel netrofil manusia. Holschneider et al baru-baru ini melaporkan bahwa efek ketorolac untuk mencegah adhesi pada tikus percobaan sama baiknya dengan imunomodulasi IL-10 dan IL-4 dimana didapatkan 89% sampel yang diberi perlakuan ketorolac tromethamine tidak didapatkan adhesi intraperitoneal dibandingkan dengan dengan 30% pada kelompok kontrol.<sup>(6)</sup> Berdasarkan hasil-hasil penelitian tersebut didapatkan dugaan bahwa ketorolac dapat menghambat adhesi intraperitoneal melalui mekanisme yang dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3. Hipotesis mekanisme ketorolac tromethamine di dalam mencegah adhesi.**

OBAT	CARA KERJA
Ketorolac Tromethamine	menurunkan PG dan bradikinin menurunkan permeabilitas vaskuler Menurunkan aktivitas sel PMN Meningkatkan IL-10 (hipotesa) Menurunkan neo-vaskularisasi Menurunkan proliferasi dan migrasi sel fibrosit Menurunkan produksi kolagen

Swift JQ et al, 1998; Hyers TM et al, 1992

Diamond MP et al, 1990; Holschneider et al, 1999

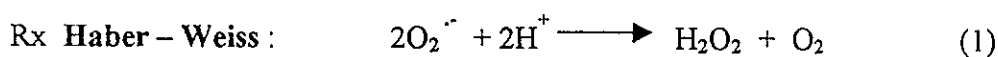
Namun, seperti halnya Anti inflamasi non steroid lainnya , ketorolac Tromethamine mempunyai **efek samping memperpanjang waktu perdarahan** karena menghambat agregasi platelet, perdarahan usus, lambung dan gagal ginjal. (6, 10, 22) NSAID menghambat sintesa dan aktivitas prostaglandin yang merupakan faktor protektif terhadap mukosa usus dan lambung <sup>(10,23)</sup>. Prostaglandin berperan dalam menekan sekresi asam lambung, merangsang sekresi mukus dan bikarbonat, merangsang aliran darah di mukosa lambung dan ikut berperan dalam memperbaiki mukosa lambung yang rusak , sehingga apabila dihambat maka resiko perdarahan akan menjadi semakin besar. Karena alasan inilah maka Ketorolac Tromethamine tidak diberikan pada kasus laparatomi yang disebabkan karena kasus perdarahan untuk mencegah adhesi intraperitoneal.

Pada setiap kerusakan sel , selalu akan dilepaskan **radikal bebas**, dimana pada trauma, proses ini dipacu dengan keberadaan ion Fe. Radikal bebas dapat bereaksi dengan kebanyakan molekul non radikal dan dapat menghasilkan radikal bebas baru dimana target utama radikal bebas adalah dinding sel fosfolipid. Dalam kondisi normal, reaksi radikal bebas terjadi dalam jumlah kecil, dan dapat dikontrol oleh sel pengikat alamiah. Dalam kondisi patologis , radikal bebas diproduksi dalam jumlah besar. Apabila terdapat Fe atau Cu, maka  $O_2$  dan  $H_2O_2$  yang dihasilkan akan diubah menjadi  $OH^-$  <sup>(11,24)</sup>

Makrofag dan neutrofil mempunyai peranan yang penting dalam patogenesis terbentuknya adhesi intraperitoneal pasca operasi akibat kerusakan jaringan dan inflamasi. Sel – sel ini melepaskan protease lisosom dan metabolit oksigen sebagai respon dari inflamasi. <sup>(25)</sup> Selama terjadinya sekresi enzim ini, sistem oksidase dalam membran neutrofil yang berhubungan dengan NADPH diaktifkan oleh bakteri, mitogen dan sitokin <sup>(26)</sup> untuk **merubah  $O_2$  menjadi metabolit toksik seperti anion superoksida,  $H_2O$  dan  $OH^-$ .**

Telah diketahui bahwa radikal toksik yang dihasilkan bermacam – macam sistem enzimatis merupakan mediator terpenting dari respon inflamasi trauma jaringan operasi yang akan menginduksi terjadinya adhesi intraperitoneal pasca operasi sehingga akan menyebabkan kerusakan sel membran. <sup>(27, 28)</sup> Peroksidasi Lipid dan produk Hydroxyl akan distimulasi dengan lepasnya kompleks besi dengan berat molekul rendah dari sel yang cedera.

**Radikal hydroxyl** , yang lebih toksik daripada peroksida dan superoksida, dibentuk terutama oleh **Reaksi Haber – Weiss** dan **Fenton** dengan rumus sebagai berikut: <sup>(28, 29)</sup>



Me  $\longrightarrow$  metal

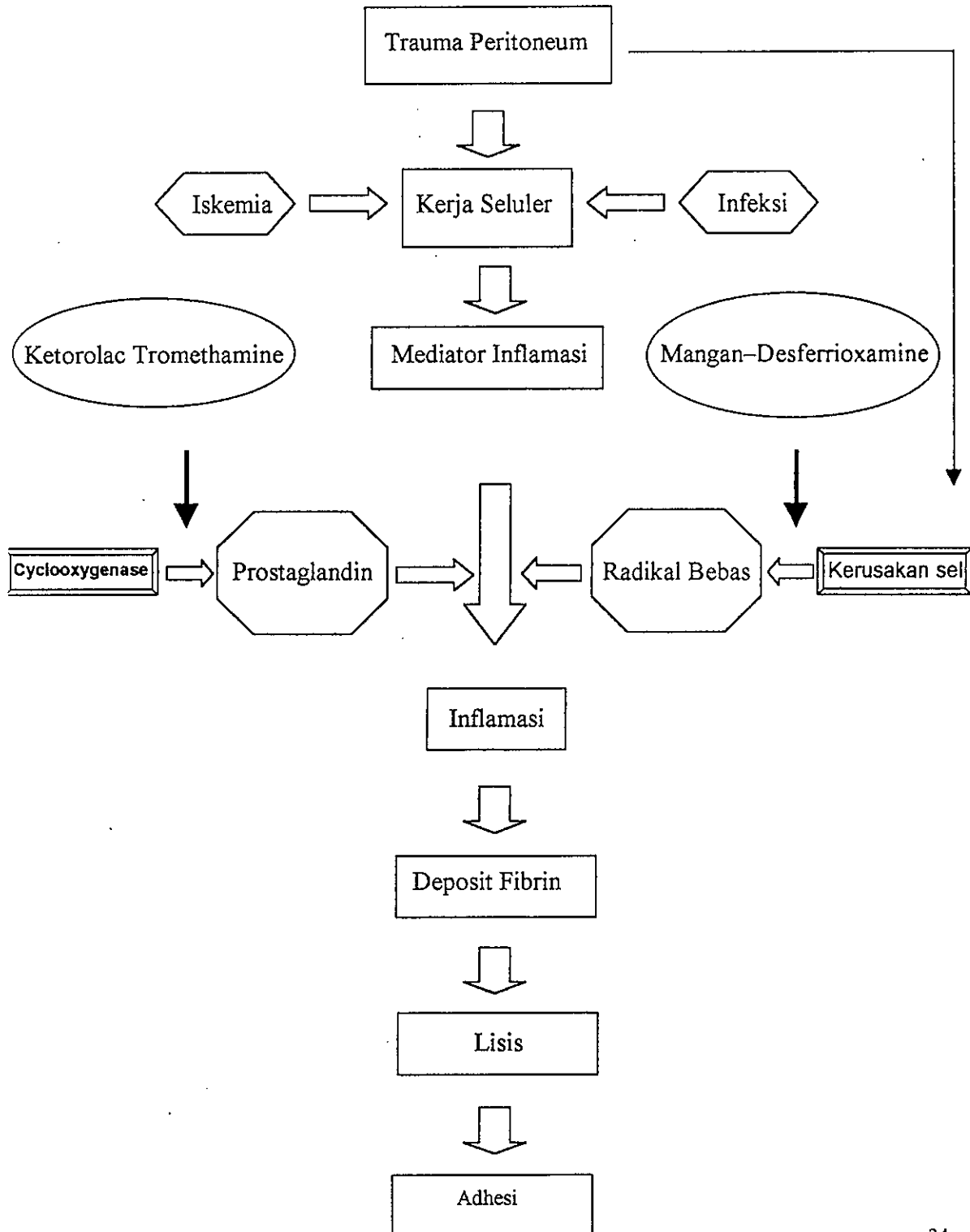
Reaksi ke (3) disebut juga sebagai reaksi **Fenton**

Reaksi ini dapat dihambat dengan mengikat Besi di dalam rantai reaksi dengan menggunakan Desferrioxamine mesylate ( $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_8 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ ) sebagai pengikat. <sup>(30, 31, 32, 33, 34)</sup> Chelasi 1:1 Mangan Desferrioxamine ( Mn-Dfx) diperkirakan akan meningkatkan efektifitas intraseluler dari desferioxamin dngan mencegah reaksinya dengan protein intraseluler.

Pemberian agen chelasi besi berupa desferrioxamine diharapkan dapat mengikat radikal bebas yang dihasilkan akibat kerusakan sel sehingga akan mencegah terjadinya adhesi intraperitoneal. Penelitian oleh **Soybir et al** pada hewan percobaan tikus dengan menggunakan preparat Mn-Dfx telah terbukti efektif dalam mencegah adhesi intraperitoneal dengan hasil 85% sampel dengan perlakuan Mn-Dfx tidak mengalami adhesi dibandingkan dengan hanya 10% pada kelompok kontrol dan didapatkan nilai  $p < 0.001$ . <sup>(11)</sup>

### BAB III

#### KERANGKA TEORI



## **BAB IV**

### **HIPOTESIS**

Berdasarkan hasil penelitian bahwa 89% sampel dengan pemberian ketorolac tromethamine tidak mengalami adhesi dibandingkan dengan 30% pada kelompok kontrol dan 85% sampel dengan pemberian Mn-Dfx tidak mengalami adhesi intraperitoneal pasca bedah dibandingkan dengan hanya 10% pada kelompok kontrol dan adanya pemanjangan waktu perdarahan pada kelompok ketorolac tromethamine, maka dapat diajukan hipotesis sebagai berikut :

1. Mangan desferrioxamine memiliki efek antiadhesi intraperitoneal pasca bedah yang sama dengan Ketorolac Tromethamine.
2. Waktu perdarahan pada kelompok Ketorolac Tromethamine lebih panjang dibandingkan dengan kelompok Mangan desferrioxamine.

## BAB V

### METODOLOGI PENELITIAN

#### A. Desain Penelitian

Merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan binatang percobaan dengan *Pre and Post test control group design*

#### B. Tempat dan waktu

Penelitian dilakukan di UPHP FKH UGM Jogjakarta dengan waktu penelitian Nopember 2002 – Juni 2003

#### C. Subyek Penelitian

1. **Populasi** : menggunakan binatang percobaan kelinci jenis lokal sebanyak 36 ekor berdasarkan rumus dari <sup>(35)</sup> :

$$6(np-1) - (p-1) \geq p^2$$

N= besar sampel  
P = Banyaknya perlakuan



$$\begin{array}{rcl} (3n-1)-(3-1) & \geq & 32 \\ (3n-1)-2 & \geq & 9 \\ 3n & \geq & 12 \\ n & \geq & 4 \end{array}$$

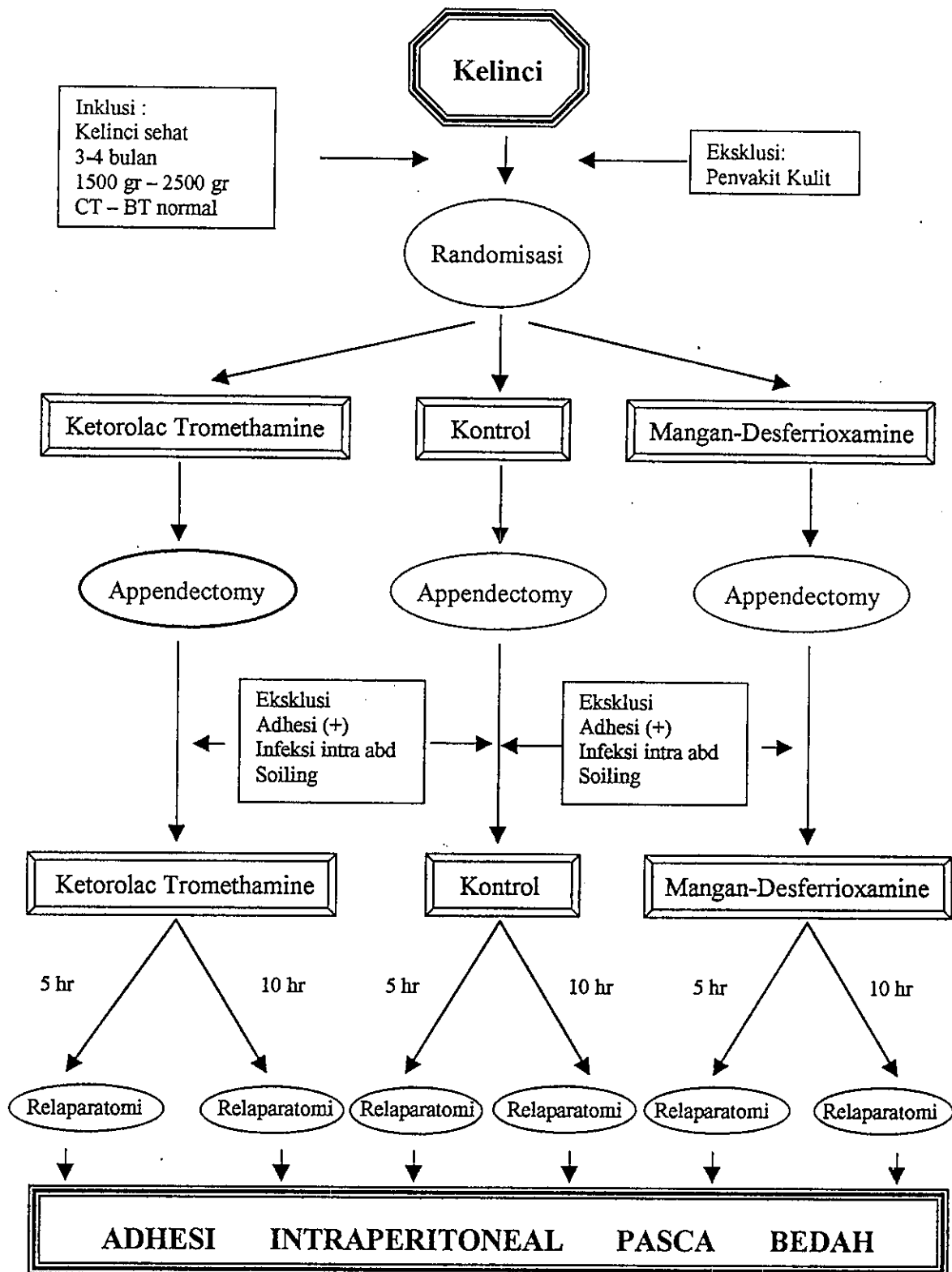
dengan perincian jenis kelamin 50 % betina dan 50 % jantan yang dibagi dalam tiga kelompok secara random masing-masing :

- a. **Kelompok A** : 12 ekor diterapi dengan Mangan desferrioxamine sebelum dan setelah dilakukan appendectomy dengan eksplorasi
  - b. **Kelompok B** : 12 ekor diterapi dengan ketorolac tromethamine sebelum dan setelah dilakukan appendectomy dengan eksplorasi
  - c. **Kelompok C** : 12 ekor sebagai kelompok kontrol, dilakukan appendectomy dengan eksplorasi
2. **Kriteria Inklusi** : Kelinci yang dinyatakan sehat oleh dr Hewan dengan umur 3-4 bulan dengan berat badan antara 1500 - 2500 gram, mempunyai nilai Trombosit, CT & BT normal.

3. **Kriteria Eksklusi** :kelinci yang memiliki penyakit kulit, didapati adanya adhesi saat appendectomy, adanya infeksi intraabdominal serta terjadi soiling saat operasi.
4. **Kriteria Drop Out** : Kelinci yang sakit atau mati pasca appendectomy atau sebelum relaparatomy dan digantikan dengan kelinci lain yang memiliki umur, sex dan berat badan yang sama
5. **Randomisasi** : dilakukan dengan cara “simple random sampling”



#### D. Alur Penelitian



## E. Cara Penelitian

Semua kelinci percobaan harus dalam keadaan sehat sesuai hasil pemeriksaan seorang dokter hewan dengan nilai Trombosit, CT dan BT yang normal, ditempatkan dalam kandang yang terpisah ( 1 kandang 1 kelinci ). Dicatat umur ( bulan ) dan berat badan (gram) . Dilakukan randomisasi sampel dan dibagi dalam 3 kelompok dimana sebanyak 12 kelinci kelompok A diberi perlakuan pemberian Mn-Dfx 80 mg / kgBB (0.4 ml) dosis tunggal perhari sub cutan pre operasi; 12 kelinci kelompok B diberi perlakuan dengan menyuntikan ketorolac Tromethamine 1 % dengan dosis 1 mg / kgBB subcutan pre operasi dan 12 Kelinci kelompok C diberi perlakuan pemberian suntikan NaCl 0,4 ml subcutan dosis tunggal preoperasi. Dilakukan pembiusan dengan ketalar 10 mg / kg BB (Smith CT, 1980) .

Parsial appendektomi dilakukan secara aseptik dan memakai instrumen steril dan seluruh tindakan parsial appendektomi dilakukan oleh satu orang operator yang sama.

Insisi dilakukan pada titik Mc Burney, setelah peritoneum dibuka, identifikasi appendix, dilakukan appendektomi, selanjutnya luka operasi ditutup. Penjahitan appendix memakai *chromic cat gut, fascia* dengan dexion 3/0 , kulit dengan benang sutera 3/0.

Setiap kelinci diberikan antibiotika profilaksis prokain penicillin 50.000 iu / kgBB/hari, perioperatif ( 1 x 24 jam). Pasca Bedah, kelinci dirawat dalam kandang yang terjaga bersih ( kandang semula) .

Kelompok A diberi perlakuan pemberian Mn-Dfx dosis tunggal perhari sub cutan sampai waktu relaparatomy. Kelompok B diberi perlakuan dengan menyuntikan ketorolac Tromethamine 1 % subcutan dan diulangi setiap 8 jam sampai waktu relaparatomy. Kelompok C diberi perlakuan pemberian suntikan NaCl 0,4 ml subcutan dosis tunggal perhari sampai waktu relaparatomy. Setiap kelinci yang mati / sakit pasca parsial appendektomi dan pre relaparatomy dinyatakan drop out dan diganti dengan kelinci baru yang sesuai dengan kriteria inklusi. Dilakukan relaparatomy dengan insisi median pada 6 kelinci kelompok A, B dan C secara random pada hari ke 10 dan kemudian 6 kelinci pada kelompok A,B,dan C sisanya pada hari ke 20 untuk menilai adanya adhesi intraperitoneal pasca bedah.

## F. Identifikasi dan Operasionalisasi variabel

### 1) Variabel Tergantung :

#### Adhesi Intraperitoneal pasca bedah

Setelah dilakukan relaparotomi dilakukan penilaian ada tidaknya adhesi intraperitoneal dengan ketentuan sebagai berikut : <sup>(15)</sup>

- **Grade O** : Tidak ada Adhesi
- **Grade I** : Adhesi ringan, tipis, serat fibrin dapat dilepas secara tumpul
- **Grade II** : Serat adhesi dapat dilepas secara tumpul ataupun tajam, telah terdapat vaskularisasi ringan
- **Grade III** : Serat adhesi lebih kuat, dilepas secara tajam. Vaskularisasi jelas
- **Grade IV** : Adhesi fibrotik tebal, seperti callus, melengket ke organ, lysis harus dilakukan secara tajam



Gr 0



Gr 1



Gr 2



Gr 3



Gr 4

**Waktu perdarahan** : CT – BT diperiksa dengan memakai metode Lee and White. <sup>(36)</sup>

**Nilai normal trombosit kelinci**: 250.000 – 650.000 <sup>(37)</sup>, nilai normal CT adalah 2.5' - 4.3' dan nilai normal BT adalah 1.5' - 3'. <sup>(38)</sup>

## **2) Variabel Perlakuan**

Kelompok A : Mn-Dfx

Kelompok B : Ketorolac Tromethamine 1 %

Kelompok C : Kontrol

## **3) Mangan-Desferrioxamine :**

328 mg desferrioxamine dan 100 mg ascorbic acid dilarutkan dalam 10 ml air hasil distilasi dan pH dibuat 8.5 dengan pemberian NaOH. 56 mg Mangan ditambahkan dan diaduk selama 2 jam dan dicentrifugasi dan disaring dengan kertas ultrafiltrasi untuk mendapatkan Mn-Dfx berwarna merah muda. Larutan dibuat setiap hari sebelum pemakaian.<sup>(11)</sup>

## **4) Ketorolac Tromethamine 1 % :**

Ketorolac Tromethamine 1 % ( 10 mg perml ) produksi PT Roche Indonesia

## **5) Analisa Data**

Data diuji dengan Chi Square, Fischer exact probability test, Wilcoxon Signed Rank Test menggunakan program SPSS 10.0 for windows dengan batas kemaknaan yang diterima bila  $p < 0.05$ , penyajian dilakukan dalam bentuk tabel

## BAB VI

### HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan selama 3 bulan mulai bulan April – Juni 2003 dengan hasil sebagai berikut :

Insiden terjadinya adhesi intraperitoneal pasca bedah pada kelompok kontrol secara keseluruhan adalah 66.67 % (8 ekor), dengan perincian pada hari ke 5 dan 10 masing-masing sebesar 66.67 % (4 ekor). Pada kelompok Ketorolac Tromethamine, adhesi secara yang terjadi sebesar 50 % (6 ekor) , dengan perincian pada hari ke 5 dan hari ke 10 masing-masing sebesar 50 % (3 ekor), sedangkan pada kelompok Mn-Dfx, adhesi terjadi pada 25 % (3 ekor), dengan perincian 33,34 % (2 ekor) mengalami adhesi pada hari ke 5 dan sebesar 16.67 % (1 ekor) pada hari ke 10. (tabel 3)

Dengan uji statistik *Chi-Square*, tidak didapatkan perbedaan bermakna pada kejadian adhesi kelompok kontrol dengan kelompok Ketorolac Tromethamine ( $p=0.408$ ), pada kelompok kontrol 5 hari dengan Ketorolac Tromethamine 5 hari juga tidak didapati perbedaan yang bermakna ( $p=1.000$ ) yang diuji dengan *Fisher's Exact Test*, demikian pula dengan uji statistik kejadian adhesi antara kelompok kontrol dan Ketorolac Tromethamine hari ke 10 dengan *Fisher's Exact Test* didapati hasil yang tidak bermakna pula ( $p=1.000$ ) . Angka kejadian adhesi antara kelompok kontrol dengan kelompok Mn-Dfx dengan menggunakan *Chi-Square* didapatkan hasil yang bermakna yaitu  $p=0.041$ , pada kelompok kontrol 5 hari dengan Mn-Dfx 5 hari dengan uji statistik *Fisher's Exact Test* tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p=0.567$ ) sedangkan pada kelompok kontrol 10 hari dengan Mn-Dfx 10 hari didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna dengan uji *Fisher's Exact Test* ( $p=0.242$ ). Tidak didapati perbedaan yang bermakna pada angka kejadian adhesi antara kelompok perlakuan Ketorolac dengan Mn-Dfx yang diuji dengan *Fisher's Exact Test* dengan  $p=0.400$ , juga untuk hari ke 5  $p=1.000$  dan hari ke 10  $p=0.545$ .

Berdasarkan grading adhesi yang terjadi, pada kelompok kontrol : 25 % (2 ekor) termasuk dalam grade 1, 37.5 % (3 ekor) termasuk grade 2, 12.5 % (1 ekor) termasuk grade 3 dan 25 % (2 ekor) termasuk grade 4, untuk kelompok Ketorolac Tromethamine :

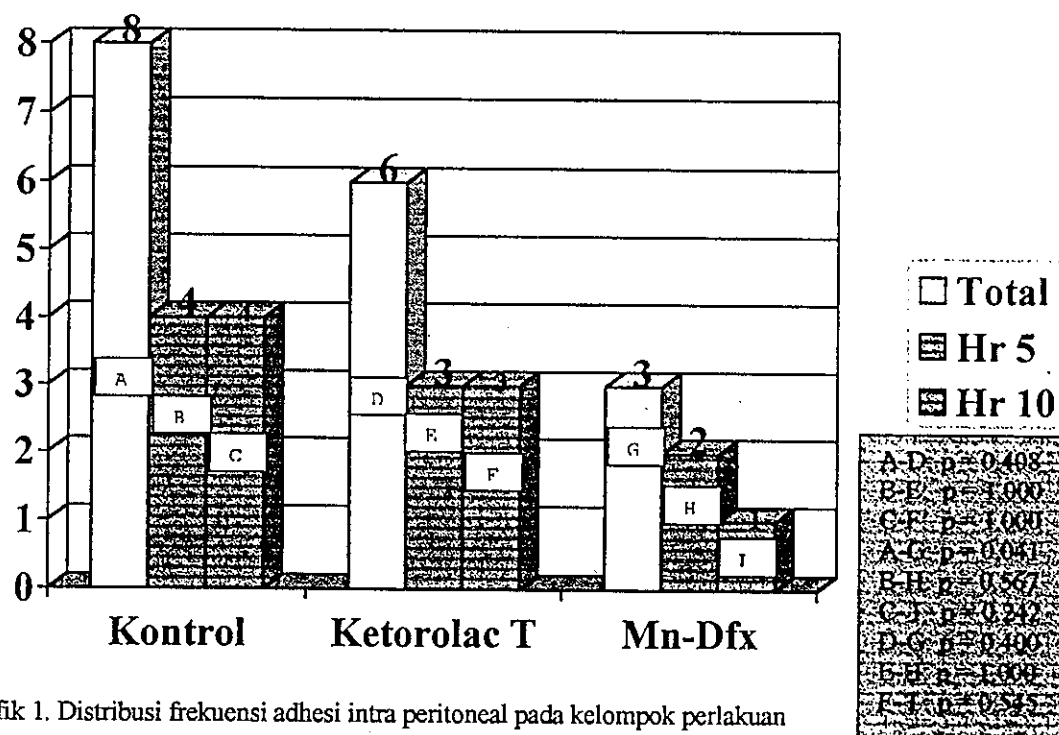
33.33 % (2 ekor) termasuk dalam grade 1, 66.67 % (4 ekor) termasuk grade 2, tidak ada yang mengalami adhesi grade 3 dan 4, sedangkan untuk kelompok Mn-Dfx, hanya 33.33 % (1 ekor) yang mengalami adhesi grade 1 dan 66.67 % (2 ekor) termasuk grade 2. (tabel 4)

Dengan uji statistik *Mann – Whitney Test* didapati hasil yang tidak berbeda bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok Ketorolac Tromethamine ( $p=0.223$ ), namun didapati hasil yang berbeda bermakna pada kelompok kontrol dan Mn-Dfx ( $p=0.031$ ). Hasil yang tidak berbeda bermakna didapatkan antara kelompok Mn-Dfx dengan Ketorolac Tromethamine ( $p= 0.227$ ). Untuk perhitungan statistik hari ke 5 didapati  $p=0.445$ ;  $p=0.195$ ; &  $p=0.527$  untuk kelompok kontrol – Ketorolac, kontrol – Mn-Dfx dan kelompok Ketorolac – Mn-Dfx dengan uji *Mann-Whitney Test* dan untuk perhitungan statistik hari ke 10 didapati  $p=0.356$ ;  $p=0.088$ ; &  $p=0.290$  untuk kelompok kontrol – Ketorolac, kontrol – Mn-Dfx dan kelompok Ketorolac – Mn-Dfx dengan uji *Mann-Whitney Test*.

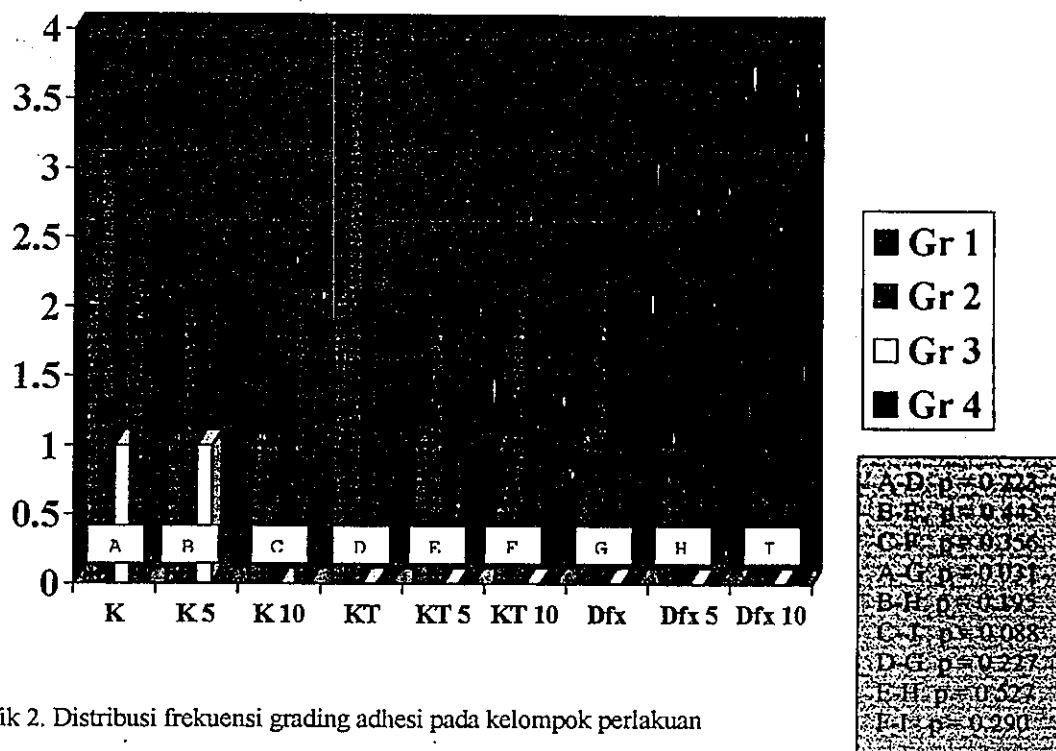
Berdasarkan hasil CT awal dan CT pasca perlakuan dengan uji statistik *Wilcoxon Signed Ranks Test*, didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna pada kelompok Kontrol dan Mn-Dfx ( $p=0.844$  &  $p=0.388$ ), namun hasil yang bermakna didapati pada kelompok Ketorolac ( $p=0.003$ ). Untuk hari ke 5 dan ke 10 didapatkan hasil yang tidak bermakna dengan  $p=0.600$  &  $0.916$  untuk kelompok kontrol,  $p=0.599$  &  $0.173$  untuk kelompok Mn-Dfx serta hasil yang bermakna dengan  $p=0.028$  &  $0.046$  untuk kelompok Ketorolac Tromethamine.

**Tabel 4. Ringkasan kasus**

No	Jenis Kelamin	Berat Badan (gram)	Kelompok Perlakuan	Trombosit	CT awal (detik)	Relaparotomi (hari)	CT Perlakuan	Adhesi intraabdominal	Grade Adhesi
1	Jantan	1272	kontrol	Normal	182	10	185	positif	gr 1
2	Jantan	1650	ketorolac	Normal	197	5	250	negatif	0
3	Jantan	1650	ketorolac	Normal	185	10	197	negatif	0
4	Betina	1560	Mn-Dfx	Normal	188	5	185	negatif	0
5	Betina	1570	ketorolac	Normal	198	10	245	positif	gr 1
6	Jantan	1776	kontrol	Normal	196	10	201	negatif	0
7	Betina	1960	ketorolac	Normal	183	5	244	negatif	0
8	Betina	1780	Mn-Dfx	Normal	184	10	248	negatif	0
9	Jantan	1540	Mn-Dfx	Normal	193	10	246	negatif	0
10	Betina	1620	Mn-Dfx	Normal	180	10	186	negatif	0
11	Betina	1567	kontrol	Normal	196	10	201	positif	gr 4
12	Betina	1640	ketorolac	Normal	187	10	190	negatif	0
13	Betina	1990	ketorolac	Normal	188	10	186	positif	gr 2
14	Jantan	1585	kontrol	Normal	191	5	187	positif	gr 2
15	Jantan	1640	Mn-Dfx	Normal	199	5	201	negatif	0
16	Jantan	1945	kontrol	Normal	203	5	247	positif	gr 2
17	Betina	1875	Mn-Dfx	Normal	215	5	187	positif	gr 2
18	Jantan	1775	Mn-Dfx	Normal	187	10	196	positif	gr 2
19	Betina	1650	Mn-Dfx	Normal	185	10	188	negatif	0
20	Jantan	1885	kontrol	Normal	194	5	200	negatif	0
21	Jantan	1650	Mn-Dfx	Normal	201	5	195	negatif	0
22	Jantan	1746	kontrol	Normal	213	10	199	negatif	0
23	Betina	1579	ketorolac	Normal	212	5	250	negatif	0
24	Betina	1580	Mn-Dfx	Normal	180	5	188	negatif	0
25	Betina	1643	kontrol	Normal	198	5	255	positif	gr 3
26	Jantan	1970	Mn-Dfx	Normal	212	10	199	negatif	0
27	Jantan	1520	ketorolac	Normal	187	10	220	positif	gr 2
28	Jantan	1770	ketorolac	Normal	220	10	230	negatif	0
29	Jantan	1550	ketorolac	Normal	236	5	240	positif	gr 2
30	Betina	1566	kontrol	Normal	196	10	200	positif	gr 4
31	Betina	1870	ketorolac	Normal	185	5	201	positif	gr 2
32	Betina	1945	kontrol	Normal	221	10	201	positif	gr 2
33	Betina	1966	kontrol	Normal	225	5	190	positif	gr 1
34	Jantan	1850	Mn-Dfx	Normal	188	5	190	positif	gr 1
35	Jantan	1550	ketorolac	Normal	199	5	210	positif	gr 1
36	Betina	1937	kontrol	Normal	205	5	198	negatif	0
Total	36	36	36	36	36	36	36	36	36



Grafik 1. Distribusi frekuensi adhesi intra peritoneal pada kelompok perlakuan



Grafik 2. Distribusi frekuensi grading adhesi pada kelompok perlakuan



## BAB VII

### PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini cukup sesuai dengan tujuan dimana kelompok Mangan Desferrioxamine memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kelompok kontrol dalam hal pencegahan adhesi intraperitoneal namun tidak bermakna terhadap kelompok Ketorolac Tromethamine. Hal ini membuktikan bahwa Mangan Desferrioxamine memiliki efek anti adhesi yang baik dibandingkan kelompok kontrol sehingga sesuai dengan penelitian terdahulu<sup>(11)</sup> dan sedikit lebih baik dari Ketorolac Tromethamine, yang dapat dilihat dari tabel distribusi yang menunjukkan insiden adhesi lebih kecil pada kelompok Mangan Desferrioxamine bila dibandingkan dengan kelompok Ketorolac Tromethamine. Walaupun dalam penelitian ini penggunaan Ketorolac Tromethamine sebagai agent pencegah adhesi intraperitoneal tidak memiliki perbedaan yang bermakna terhadap kelompok kontrol, namun dari frekuensi insiden adhesi pada kedua kelompok menunjukkan bahwa insiden adhesi lebih sedikit pada kelompok Ketorolac Tromethamine sehingga hal ini cukup menunjang hasil – hasil penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa Ketorolac memiliki efek anti adhesi dibandingkan dengan kontrol.<sup>(6)</sup> Dari kedua keadaan ini dan dari penelitian terdahulu yang telah dilakukan oleh Soybir et al<sup>(11)</sup> maka dapat disimpulkan bahwa Mangan Desferrioxamine memiliki efek pencegah adhesi intraperitoneal pasca bedah yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok Ketorolac Tromethamine. Hal ini mungkin disebabkan karena efek Mangan Desferrioxamine yang mengikat logam radikal bebas sehingga mengurangi inflamasi yang pada akhirnya akan mengurangi adhesi yang terjadi.<sup>(11)</sup> Sebagai tambahan, tidak seperti Ketorolac Tromethamine,<sup>(6,7,8,9,10)</sup> Mangan Desferrioxamine tidak menghambat enzim cyclooxygenase sehingga prostaglandin yang berfungsi sebagai vasodilator tidak dihambat sehingga tidak terjadi iskemia yang dapat merangsang adhesi.

Dari perbandingan grading adhesi yang terjadi, Terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok Mangan Desferrioxamine dengan kontrol walaupun terhadap kelompok Ketorolac Tromethamine tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Demikian pula dengan perbandingan antara kelompok Ketorolac Tromethamine dengan kontrol

juga tidak memberikan hasil yang berbeda bermakna. Dari tabel distribusi dapat dilihat bahwa grading adhesi kelompok Ketorolac Tromethamine lebih ringan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol dan hampir sama dengan kelompok Mangan Desferrioxamine sehingga diramalkan bahwa Mangan Desferrioxamine mencegah terjadinya adhesi yang lebih berat dibandingkan dengan kontrol dan memiliki kemampuan yang serupa atau bahkan sedikit lebih baik dari Ketorolac Tromethamine dalam mencegah adhesi menjadi lebih berat walaupun pada penelitian ini tidak memberikan hasil yang bermakna .

Sesuai dengan sifatnya sebagai NSAID, kelompok Ketorolac Tromethamine memberikan hasil yang bermakna pada pemanjangan CT pasca perlakuan dibandingkan dengan kedua kelompok lainnya,<sup>(6,7,8,9,10)</sup> dengan demikian penggunaan Mangan Desferrioxamine menjadi lebih aman dan lebih universal pada semua kasus yang memerlukan laparatomi dalam mencegah adhesi intraperitoneal pasca bedah.

## **BAB VIII**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

Mangan Desferrioxamine memiliki efek anti adhesi intraperitoneal yang lebih baik atau serupa dengan Ketorolac Tromethamine walaupun tidak bermakna secara statistik dan tidak memperpanjang waktu perdarahan sehingga penggunaannya lebih aman dan dapat dipertimbangkan sebagai alternatif obat pencegah adhesi intra peritoneal pasca bedah yang universal dan untuk itu penelitian dengan pendekatan biomolekular , penelitian uji toksisitas masih perlu dilakukan lebih lanjut agar penelitian ini dapat dilanjutkan ke tahap penelitian klinik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Thors F, Drukker J. Serous membranes and their development, structure and topography. *In* : Treutner KH, Schumpelick. 5<sup>th</sup> ed. Peritoneal Adhesions. Berlin : Springer, 1997 : 1 – 13.
2. Ray NF, Denton WG, Thamer M, et al. Abdominal adhesiolysis : inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *Am J Coll Surg* 1998; 186 (1) : 1 – 9.
3. Onery L. What are adhesions ?. <http://members.soltec.net/~oneryl/what-are-they.html>.
4. Monk BJ, Berman ML, Montz FJ. Adhesions after extensive gynecologic surgery : clinical significance, etiology and prevention. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 1396 – 1403.
5. Dayton MT. Adhesions and their prevention. *Am J Coll Surg* 1999 : 5 – 10.
6. Holschneider CH, Nejad F, Montz FJ. Immunomodulation with interleukin-10 and interleukin-4 compared with ketorolac tromethamine for prevention of postoperative adhesions in a murine model. *Buletin POGI Jabar* 2001; 4 (8) : 67 – 73.
7. Gillis JC, Brogden RN. Ketorolac : a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs Adis Drug Evaluation* 1997 ; 53 (1) : 139 – 188.
8. Montz FJ et al. Ketorolac tromethamine, a nonsteroidal anti-inflammatory drug : ability to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in a porcine model. *Gynecol Oncol* 1993 ; 48 : 76 – 79.
9. Hyers TM, Tricomi SM, Jonhhiao J. Inhibition of some human neutrophil functions by the cyclooxygenase inhibitor ketorolac tromethamine. *J Leucocyte Biology* 1992 ; 51.
10. Wilmana PF. Analgesik-antipiretik analgesik anti-inflamasi nonsteroid dan obat pirai. *In* : Ganiswara SG. 4<sup>th</sup> ed. Farmakologi dan Terapi. Jakarta : Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1995 : 207 – 222.
11. Soybir G, Koksoy F, Ekiz F, et al. Effect of mangan – desferrioxamin in the prevention of peritoneal adhesions. *J R Coll Surg Edinburg* 1998 ; 43 : 26 – 28.

12. Ellis H. Studies on the aetiology and consequences of intra-abdominal adhesions. *In* : Treutner KH, Schumpelick. 5<sup>th</sup> ed. Peritoneal Adhesions. Berlin : Springer, 1997 : 99 – 103.
13. Treutner KH, Bertram P, Lätzsch, et al. Causes of interstinal obstruction - a retrospective study of 550 surgical cases. *In* : Treutner KH, Schumpelick. 5<sup>th</sup> ed. Peritoneal Adhesions. Berlin : Springer, 1997 : 191 - 194.
14. Hanafi B, Patogenesis dan preventif adhesi peritoneal, Paper presented at 6<sup>th</sup> Muktamar Ikabdi, Semarang, 2002, January 24 – 27.
15. Lorenz EPM, Zühlke HV, Lange R, et al. *In* : Treutner KH, Schumpelick. 5<sup>th</sup> ed. Peritoneal Adhesions. Berlin : Springer, 1997 : 29 - 34.
16. Miller JMM. The laparatomy pad, the laundry and intestinal adhesions. *Am J Surg* 1980; 139 : 295 – 297.
17. Sternlieb, Starch. Peritonitis and its prevention. *Arch of Surg* 1977 ; 112 : 458 – 461.
18. DiZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertility and Sterility* 1994 ; 61 (2) : 219 – 235.
19. Medina M, Paddock HN, Connolly RJ, et al. Novel antiadhesion barrier does not prevent anastomotic healing in a rabbit model. *Journal of Investigative Surgery* 1995 ; 8 : 179 – 186.
20. Thompson J. Pathogenesis and prevention of adhesion formation. *Dig Surg* 1998 ; 15 : 153 – 157.
21. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by sodium hyaluronate-based bioabsorbable membrane : a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Am J Coll Surg* 1996 ; 183 : 297 – 306.
22. Committee on Safety of Medicines. *Ketorolac : New Restrictions on Dose and Duration of Treatment*. Current problems in pharmacovigilance.
23. Drug information for the health care professional. *USPDI* 1994 ; 4 : 1695 – 1700.
24. Darmadipura MS, Basic science of neurosurgery : cedera otak dan dasar – dasar penanganannya, Paper presented at 12<sup>th</sup> Pertemuan Ilmiah Berkala Proyek Trigonum Plus, Mojokerto, 2002, April 19 – 20.
25. Fantone JC, Ward PA. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 1982 ; 107 : 397 – 418.

26. Babior BM, Peters WA. The  $\text{O}_2^-$  producing enzyme of human neutrophils : further properties. *J Biol Chem* 1981 ; 256 : 2321 – 2323.
27. Elkins TE, Warren J, Portz D, et al. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation : II. The interaction of oxygen free radicals and adhesion-preventing solutions. *Int J Fertil* 1991 ; 36 (4) : 231 – 237.
28. Portz DM, Elkins TE, White R, et al. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation : I. Blocking oxygen free radical toxicity to prevent adhesion formation in an endometriosis model. *Int J Fertil* 1991 ; 36 ( 4 ) : 39 – 42.
29. Halliwell B, Aruoma O I. DNA and free Radicals, West Sussex: Ellis Horwood 1993: 41-50
30. Hahn SM, Krishna CM, Samuni A, et al. Mn (III) – desferrioxamin superoxide dismutase-mimic : alternative modes of action. *Arch Biochem Biophys* 1991 ; 228 : 215 – 219.
31. Darr D, Zarilla KA, Fridovich I. A mimic of superoxide dismutase activity based upon desferrioxamin B and manganese (IV). *Arch Biochem Biophys* 1987 ; 258 : 351 – 355.
32. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease : free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982 ; 47 : 412 – 426.
33. Reynolds JEF, Prasad AB. Martindale : The Extra Pharmacopoeia, 28<sup>th</sup> ed, London: The Pharmaceutical Press 1982: 380-382
34. Harvey SC. Blood, Fluids, Electrolytes and Hematologic Drugs. In: Osol A ed. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>th</sup> ed, Pennsylvania: Mack Publishing Company 1980: 777
35. Zahari A. Ketorolac ability in inhibiting post operative intraperitoneal adhesion in Wistar mice model, Paper presented at 6<sup>th</sup> Mukhtar Ikabdi, Semarang, 2002, January 24 – 27.
36. Gandasubrata. Penuntun praktikum Patologi Klinik
37. Moore DM. Hematology of Rabbits. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC eds. Scalm's Veterinary Hematology, 5<sup>th</sup> ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 1100-1106

38. Kozma C, Macklin W, Cummins LM, Mauer R. Anatomy, Physiology and Biochemistry of the rabbit, Chicago: Year book Medical Publisher. Inc 1980: 50-72
39. Bo Ahren, Aamer Ar'Rajab. Peritoneal Adhesions and their Prevention. In: Essentials of Experimental Surgery: Gastroenterology. Amsterdam : harwood academic publishers, 1996 : 31/1 – 31/9.